

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003年12月31日 (31.12.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/000301 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/23,  
31/231, 31/232, A61P 17/00, 17/16, 35/00つくば市 和台16-2 マルハ株式会社 中央研究所内  
Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/007662

(74) 代理人: 平木 祐輔, 外(HIRAKI,Yusuke et al.); 〒  
105-0001 東京都 港区 虎ノ門一丁目17番1号 虎ノ門5  
森ビル 3F Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2003年6月17日 (17.06.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,  
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

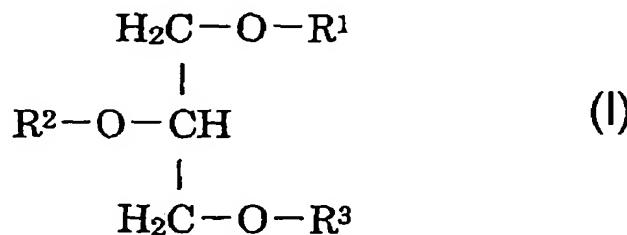
(30) 優先権データ:  
特願2002-178670 2002年6月19日 (19.06.2002) JP(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): マル  
ハ株式会社 (MARUHA CORPORATION) [JP/JP]; 〒  
100-8608 東京都 千代田区 大手町一丁目1番2号  
Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 西川 正純  
(NISHIKAWA,Masazumi) [JP/JP]; 〒300-4295 茨城県  
つくば市 和台16-2 マルハ株式会社 中央研究所内  
Ibaraki (JP). 室田 一貴 (MUROTA,Itsuki) [JP/JP]; 〒  
300-4295 茨城県 つくば市 和台16-2 マルハ株式会社 中  
央研究所内 Ibaraki (JP). 玉井 忠和 (TAMAI,Tadakazu)  
[JP/JP]; 〒300-4295 茨城県 つくば市 和台16-2 マル  
ハ株式会社 中央研究所内 Ibaraki (JP). 吉戒 和剛  
(YOSHIKAI,Kazuyoshi) [JP/JP]; 〒300-4295 茨城県添付公開書類:  
— 国際調査報告書2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイド」を参照。

(54) Title: ORAL PREVENTIVE/THERAPEUTIC AGENT FOR SKIN DAMAGE CONTAINING DIACYLGLYCERYL ETHER

(54) 発明の名称: ジアシルグリセリルエーテルを含有する経口用皮膚損傷予防・治療剤



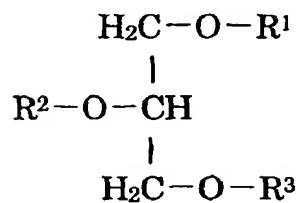
(57) Abstract: An oral preventive/therapeutic agent for skin damages, which contains as an active ingredient a diacylglycerol ether represented by the formula (I): (I) wherein R<sup>1</sup> is a C<sub>12-24</sub> aliphatic hydrocarbon group having a degree of unsaturation of 0 to 2; R<sup>2</sup> is C<sub>12-24</sub> acyl having a degree of unsaturation of 0 to 6; and R<sup>3</sup> is C<sub>12-24</sub> acyl having a degree of unsaturation of 0 to 6.

(続葉有)



## (57) 要約:

本発明は、式 I :



(式 I 中、 $\text{R}^1$ は不飽和度 0~2、炭素数 12~24 の脂肪族炭化水素基であり、 $\text{R}^2$ は不飽和度 0~6、炭素数 12~24 のアシル基であり、 $\text{R}^3$ は不飽和度 0~6、炭素数 12~24 のアシル基である。)

で表されるジアシルグリセリルエーテルを有効成分として含有する経口用皮膚損傷予防・治療剤を提供する。

## 明細書

## ジアシルグリセリルエーテルを含有する経口用皮膚損傷予防・治療剤

## 5 技術分野

本発明は、皮膚の損傷を予防・治療するための剤に関し、特に、ジアシルグリセリルエーテルを有効成分として含有する経口用皮膚損傷予防・治療剤に関する。

## 背景技術

太陽光の適度な照射は、生物に対してビタミンDの合成や殺菌作用などの有益な効果をもたらす。しかし、過度の紫外線照射は、皮膚にとって極めて有害である。

例えば、波長が290～320nmの中紫外線(UVB)は、皮膚の真皮層に到達し、皮下組織のDNAを傷害するため、UVBに長時間曝露されるとコラーゲン繊維が変性し、小皺や皮膚のたるみが形成され、また、しみやそばかすなどの色素沈着の原因となる。さらには皮膚癌が形成される場合もある。

また、波長が320～400nmの近紫外線(UVA)は、直接的な傷害作用はないものの、光感作物質を励起し、間接的に皮膚の黒化(サンタン)などを起こすとされている。

特に、近年、フロンガスなどによる大気汚染によるオゾン層の破壊が進み、地球表面に到達する紫外線が飛躍的に増大していることから、紫外線に対する防御は重要な問題である。

紫外線から皮膚を防御するため、従来より、外用的に使用する化粧品やサンスクリーン剤が多く開発されている。サンスクリーン剤は、主に、皮膚内部に到達する前に紫外線を吸収し、皮膚内部に到達する紫外線を減少させて皮膚を保護する紫外線吸収剤と、皮膚に暴露された紫外線を反射または散乱させて皮膚内部に到達する紫外線を減少させる紫外線散乱剤からなる。ここで、紫外線吸収剤として、ベンゾ

フェノン系の2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、パラアミノ安息香酸系、メトキシ桂皮酸系のp-メトキシ桂皮酸-2-エチルヘキシル、サリチル酸系のサリチル酸フェニル、または4-tert-ブチル-4'-メトキシベンゾイルメタン等が使用されており、また、紫外線散乱剤として、酸化チタンや酸化亜鉛等が使用されている。

しかし、これらの化学物質や金属類は、長期間使用することにより、皮膚に刺激を与える等の悪影響を及ぼすおそれがあることが指摘されている。

このため、皮膚を紫外線による損傷から保護する、安全性の高い手段・方法が求められている。

5

#### 発明の開示

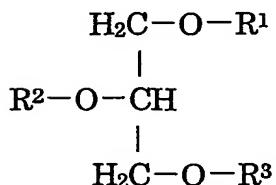
上記課題に鑑み、本発明の目的は、皮膚を紫外線による損傷から保護する安全性の高い手段・方法を提供することである。

本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、ジアシルグリセリルエーテルを経口的に服用することによって、紫外線による皺および／またはたるみの形成、皮膚癌の形成、またはしみおよび／またはそばかすの形成等の皮膚の損傷を安全に予防・治療することができることを見いだし、本発明の完成に至った。

ジアシルグリセリルエーテルは、水産動物油脂中に広く分布し、サメやイカの肝臓に由来する油脂に特に多く含まれている。ジアシルグリセリルエーテルの生理作用については、1960年代から研究されており、例えば、Brohult, A. は、癌患者の放射線治療時に起こる白血球減少症や血小板減少症にグリーンランドサメ由来のジアシルグリセリルエーテルの摂取が有効であることを報告している (Acta Radiol., Suppl. No. 233 (1963))。この作用のメカニズムは未だ不明な点が多いが、ジアシルグリセリルエーテル構造内のエーテル結合（炭化水素鎖）が深く関与していると考えられる。

しかし、現在までに、ジアシルグリセリルエーテルを経口用に用いて、紫外線による皮膚の損傷を予防・治療することについての研究報告はない。

上記課題を解決する本発明は、式 I :

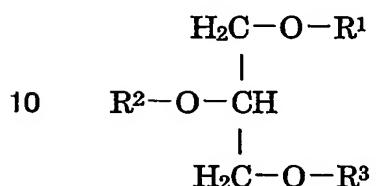


30

(式 I 中、R<sup>1</sup>は不飽和度 0~2、炭素数 12~24 の脂肪族炭化水素基であり、R<sup>3</sup>は不飽和度 0~6、炭素数 12~24 のアシル基であり、R<sup>2</sup>は不飽和度 0~6、炭素数 12~24 のアシル基である。)

で表されるジアシルグリセリルエーテルを有効成分として含有する経口用皮膚損傷  
5 予防・治療剤である。

本発明は、式 I :



(式 I 中、R<sup>1</sup>は不飽和度 0~2、炭素数 12~24 の脂肪族炭化水素基であり、R<sup>3</sup>は不  
15 飽和度 0~6、炭素数 12~24 のアシル基であり、R<sup>2</sup>は不飽和度 0~6、炭素数 12~24  
のアシル基である。)

で表されるジアシルグリセリルエーテルを有効成分として含有する経口用皮膚損傷  
予防・治療剤についての発明である。

R<sup>1</sup>で表される脂肪族炭化水素基としては、例えば、炭素数：不飽和度が 24:1、  
20:22:1、20:1、18:2、18:1、18:0、16:1、16:0、14:0、または 12:0 で表さ  
れるものなどが挙げられる。炭素数：不飽和度が 18:1、18:0、16:1、または  
16:0 であるものが特に好ましい。

R<sup>2</sup>で表されるアシル基としては、例えば、炭素数：不飽和度が 24:1 (ネルボン  
酸由来のもの)、22:6 (ドコサヘキサエン酸由来のもの)、22:1 (エルカ酸由来  
のもの)、20:5 (エイコサペンタエン酸由来のもの)、20:4 (アラキドン酸由来  
のもの)、20:1 (ガドレイン酸由来のもの)、18:3 (α-リノレン酸、γ-リノレ  
ン酸由来のもの)、18:2 (リノール酸由来のもの)、18:1 (オレイン酸、オクタ  
デセン酸由来のもの)、18:0 (ステアリン酸由来のもの)、16:1 (パルミトレイ

ン酸由来のもの)、16:0(パルミチン酸由来のもの)、14:0(ミリスチン酸由来のもの)、12:0(ラウリン酸由来のもの)などが挙げられる。

炭素数:不飽和度が24:1(ネルボン酸由来のもの)、22:6(ドコサヘキサエン酸由来のもの)、22:1(エルカ酸由来のもの)、20:5(エイコサペンタエン酸由来のもの)、20:1(ガドレイン酸由来のもの)、18:1(オレイン酸、オクタデセン酸由来のもの)、および16:0(パルミチン酸由来のもの)であるものが特に好みしい。

$R^1$ で表されるアシル基としては、例えば、炭素数:不飽和度が24:1(ネルボン酸由来のもの)、22:6(ドコサヘキサエン酸由来のもの)、22:1(エルカ酸由来のもの)、20:5(エイコサペンタエン酸由来のもの)、20:4(アラキドン酸由来のもの)、20:1(ガドレイン酸由来のもの)、18:3( $\alpha$ -リノレン酸、 $\gamma$ -リノレン酸由来のもの)、18:2(リノール酸由来のもの)、18:1(オレイン酸、オクタデセン酸由来のもの)、18:0(ステアリン酸由来のもの)、16:1(パルミトレン酸由来のもの)、16:0(パルミチン酸由来のもの)、14:0(ミリスチン酸由来のもの)、12:0(ラウリン酸由来のもの)などが挙げられる。

炭素数:不飽和度が24:1(ネルボン酸由来のもの)、22:6(ドコサヘキサエン酸由来のもの)、22:1(エルカ酸由来のもの)、20:5(エイコサペンタエン酸由来のもの)、20:1(ガドレイン酸由来のもの)、18:1(オレイン酸、オクタデセン酸由来のもの)、および16:0(パルミチン酸由来のもの)であるものが特に好みしい。

本発明の経口用皮膚損傷予防・治療剤の剤形に特に制限はなく、必要に応じて適宜選択して使用されるが、一般には、錠剤、徐放錠、顆粒剤、細粒剤、チュアブル錠、舌下錠、ガム等の経口剤として製剤される。

本発明の経口用皮膚損傷予防・治療剤の製剤は、例えば、デンプン、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、コーンスターク、無機塩類等の賦形剤を用いて常法にしたがって行われる。

また、適宜前記賦形剤の他に、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、pH調節剤、吸収遅延剤、酸化防止剤、防腐剤、矯味剤、着色剤、香料等を使用することができる。

ここで、結合剤の具体例としては、結晶セルロース、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート200731、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルメロースナトリウム、エチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、デキストリン、アルファー化デンプン、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、プルラン、ポリビニルピロリドンK25、ポリビニルピロリドンK30、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、アミノアルキルメタクリレートコポリマーR S、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーS、メタクリル酸コポリマーL D、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール、アラビアゴム、アラビアゴム末、寒天、ゼラチン、白色セラック、トラガント、精製白糖、マクロゴール200、マクロゴール300、マクロゴール6000が挙げられる。

崩壊剤の具体例としては、結晶セルロース、メチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、トラガントが挙げられる。

界面活性剤の具体例としては、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油100、ポリオキシエチ

レン硬化ヒマシ油40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシエチレン〔42〕ポリオキシプロピレン〔67〕グリコール、ポリオキシエチレン〔54〕ポリオキシプロピレン〔39〕グリコール、ポリオキシエチレン〔105〕ポリオキシプロピレン〔5〕グリコール、ポリオキシエチレン〔160〕ポリオキシプロピレン〔80〕グリコール、ポリオキシエチレン〔196〕ポリオキシプロピレン〔67〕グリコール、セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート65、ポリソルベート80、モノステアリン酸グリセリン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウロマクロゴールが挙げられる。

滑沢剤の具体例としては、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、タルク、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ロウ類、水素添加植物油、ポリエチレングリコールが挙げられる。

流動性促進剤の具体例としては、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウムが挙げられる。

また、本発明の経口用皮膚損傷予防・治療剤は、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等の液剤としても投与することができ、これらの各種剤形には、矯味矯臭剤、着色剤を含有してもよい。

また、本発明の経口用皮膚損傷予防・治療剤は、効果を損なうことなく、種々の飲食品に添加することができる。例えば、本発明の経口用皮膚損傷予防・治療剤を、適宜顆粒剤、液剤等として製剤して、缶詰、ハム・ソーセージ、蒲鉾、パン、クッキー、煎餅、ガム、チョコレート、アイスクリーム、ヨーグルト、飲料品、スープ、カレーまたはシチュー等の食品に含有させて、加工食品として製造することができる。

本発明の経口用皮膚損傷予防・治療剤は、適用対象の年齢、体重、疾患の程度等により異なるが、通常、ジアシルグリセリルエーテルが10～5000mg/日、好適には100～2000mg/日、より好適には500～2000mg/日の範囲内で摂取されるようにして製剤され、投与される。投与は、1日あたり1回または数回に分けて行うことができる。

本明細書は、本願の優先権の基礎である特願2002-178670の明細書に記載された内容を包含する。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 実施例1

ジアシルグリセリルエーテル含有組成物を用いて、紫外線(UVB)照射によるヘアレスマウス背部の皮膚の皺形成、皮膚癌の予防・治療の実験を行った。

##### 15 (1) ジアシルグリセリルエーテル含有組成物の調製

サメ肝油を脱ガム・脱酸処理した後、真空蒸留処理により炭化水素成分を除去し、さらに白土を用いて脱色および水蒸気蒸留処理を施し、ジアシルグリセリルエーテル含有組成物（ジアシルグリセリルエーテル66.4%、トリグリセリド26.3%、スクワレン7.3%含有）を製造した。なお、ジアシルグリセリルエーテル中の脂肪族

20 炭化水素基およびアシル基の組成は、以下の表1の通りであった。

表1

ジアシルグリセリルエーテルの  
脂肪族炭化水素基およびアシル基の組成 (%)

構造体 (炭素数:不飽和度)	R <sup>1</sup> の組成 (%)	R <sup>2</sup> 、R <sup>3</sup> の組成 (%)
14:1	1.8	1.7
16:0	11.4	18.5
16:1	9.5	5.8
18:0	7.7	3.7
18:1	52.2	37.6
18:2	2.2	1.8
18:3	微量	0.9
18:4	微量	微量
20:0	2.2	微量
20:1	7.2	5.4
20:4	微量	1.4
20:5	微量	3.0
22:1	2.2	6.1
22:6	微量	1.8
24:1	0.2	3.0
その他	3.4	9.3

## (2) 実験手順

HR-1ヘアレスマウス（日本チャールス・リバー）雌8週齢16匹を10日間検

5 痘・馴化した後、上記ジアシルグリセリルエーテル含有組成物混餌（餌の重量に対してジアシルグリセリルエーテル含有組成を0.55%含有させたもの）投与群と対照群の2群に分け試験を開始した。試験期間は連続20週間とし、それぞれの群のマウスにジアシルグリセリルエーテル含有組成物混餌および対照飼料を自由摂取させた。

10 20週間後、紫外線照射装置（長井製作所製）を用いて、UVBランプ波長290～320nmの紫外線を、3回/週の頻度で、10週間にわたって照射した。なお、紫外線線量を、第1週目に1MED (minimal erythema dose, 14mJ/cm<sup>2</sup>)、第2週に2MED、第3週に3MED、第4週以降には4MEDとした。評価は試験開始10週後に背部皮膚を観察し、スコア評価で皺形成度を判定することにより行った。また、4週間紫外線15 を照射した後、紫外線による皮膚癌の指標となる疣発生個体数を数えた。皺形成度

は Bissett、D. L. ら (Photochem Photobiol. 46、367-378、1987) の基準に従い、以下の 4 段階で評価した。

スコア 0：数多くのきめの細かなミゾが背中および両脇を覆い、体の縦方向（頭から尾へ）に広がる。このミゾは、動物の動静によって見えたり消えたりする。

5 スコア 1：背部正中線に沿って細かなミゾが広がる。ほんの少数の浅くて粗い皺が背中を横切り（体軸に直角にして広がる）、動物の動静によって見えたり消えたりする。

スコア 2：きめの細かなミゾが背部全体に広がる。一部の皺が背中を横切って（体軸に直角にして広がる）走行する。

10 スコア 3：きめの細かなミゾが背部全体に広がる。深い皺がそれぞれ背中を横切って（体軸に直角して広がる）走行する。

### （3）結果

ジアシルグリセリルエーテル含有組成物混餌投与群および対照群のいずれの群においても、背部皮膚に皺の形成が認められた、全例のスコア平均値±標準偏差値は、  
15 ジアシルグリセリルエーテル含有組成物混餌投与群が  $2.0 \pm 0.9$  であり、対照群が  $2.8 \pm 0.4$  であった。

また、皮膚癌の指標となる疣の発生は対照群が 8 匹中 7 匹に認められたのに対し、ジアシルグリセリルエーテル含有組成物混餌投与群において疣の発生が認められたのは、8 匹中 2 匹であった。

20 なお、実験終了時までに、動物の死亡例は認めなかった。

実施例 1 の試験結果より、ジアシルグリセリルエーテル含有組成物混餌は、UVB 照射による皺形成を有意 ( $p < 0.05$ ) に抑制し、皮膚の皺やたるみの形成、または皮膚癌の形成防止に有用であったことが推察される。また、ジアシルグリセリルエーテル含有組成物混餌は、癌の発症を抑制したことが明らかである。

## 25 実施例 2

ジアシルグリセリルエーテル含有組成物を用いて、モルモットの紫外線紅斑に対する作用試験を行った。

### （1）ジアシルグリセリルエーテル含有組成物の調製

実施例 1 と同様の方法を用いてジアシルグリセリルエーテル含有組成物（ジアシルグリセリルエーテル 66.4%、トリグリセリド 26.3%、スクワレン 7.3% 含有）を製造した（ジアシルグリセリルエーテル中の脂肪族炭化水素基およびアシル基の組成は、表 1 と同様であった）。

5 (2) 実験手順

Hartley 系モルモット（日本チャールス・リバー）雄 5 週齢 12 匹を 7 日間検疫・馴化した後、上記ジアシルグリセリルエーテル含有組成物投与群と対照群の 2 群に分け試験を開始した。試験期間は連続 2 週間とし、投与経路は経口投与とした。ジアシルグリセリルエーテル組成物の投与量は 1 日につき 1g/kg とし、最終投与日に動物の背部を除毛クリームにて除毛し、翌日に紫外線照射による紫外線紅斑を作製した。紫外線照射は、除毛部位に 3 ヶ所の小孔（直径 10mm の円）を開けたゴム板を当て、紫外線紅斑装置（TK-151、ユニコム製）を用いて高さ 20cm の位置から 40 秒間 ( $0.123\text{J/cm}^2$ ) 紫外線照射することにより行った。照射 4 時間後に肉眼で紅斑形成を観察し、3 ヶ所の合計を用いて以下の 4 段階で評価した。

15 0 : 紅斑なし

1 : 境界不明瞭で、照射全域半分以下の紅斑が形成されている

2 : 境界不明瞭な紅斑が形成されている

3 : 明瞭な紅斑が形成されている

(3) 結果

20 ジアシルグリセリルエーテル含有組成物投与群および対照群のいずれの群においても、紫外線照射 4 時間後、全例全照射部位に紅斑が認められた。全例のスコア平均値±標準偏差値は、ジアシルグリセリルエーテル含有組成物投与群が  $6.7 \pm 1.9$  であり、対照群が  $7.7 \pm 1.4$  であった。

なお、実験終了時までに、動物の死亡例は認めなかった。

25 実験 2 の試験結果より、ジアシルグリセリルエーテル含有組成物は、紫外線紅斑形成を抑制する傾向を示しており、皮膚の赤味（サンバーン）や黒化（サンタン）の軽減に有用であることが推察される。

実施例 3

ジアシルグリセリルエーテル含有組成物の急性毒性試験を行った。

(1) ジアシルグリセリルエーテル含有組成物の調製

実施例 1 と同様の方法を用いてジアシルグリセリルエーテル含有組成物（ジアシルグリセリルエーテル 66.4%、トリグリセリド 26.3%、スクワレン 7.3% 含有）

5 を製造した（ジアシルグリセリルエーテル中の脂肪族炭化水素基およびアシル基の組成は、表 1 と同様であった）。

(2) 実験手順

SD ラット（日本チャールス・リバー）雄性 6 週齢を 7 日間検疫・馴化した後、1 群あたり 5 匹のラットを用いて、ジアシルグリセリルエーテル含有組成物投与量を 10 5、10、20 および 40g/kg 体重として、急性毒性試験を行った。投与方法は胃ゾンデ強制経口投与（単回投与）で行い、投与後 7 日目に麻酔下、腹部大動脈採血で屠殺、剖検した。

(3) 結果

ラットの状態、行動について、投与直後は全群とも動作がやや緩慢となり、投与後 4 時間目までは荒呼吸が観察され、1 日間は軟便が観察された。しかし、それ以降は行動等に特に異常は観察されなかった。全群とも動物の死亡例は認めなかった（半数致死量 (LD50) は 40g/kg 以上）。体重については、40g/kg 体重群の体重は、投与後 3 日間横這いとなったものの、全群増加が観察され、体重の推移は、投与群間に差 (ANOVA) はみられなかった。また、試験終了後の剖検では臓器等に試験物の影響と考えられる異常は観察されなかった。

実施例 4

ジアシルグリセリルエーテル含有組成物の反復投与毒性試験を行った。

(1) ジアシルグリセリルエーテル含有組成物の調製

実施例 1 と同様の方法を用いてジアシルグリセリルエーテル含有組成物（ジアシルグリセリルエーテル 66.4%、トリグリセリド 26.3%、スクワレン 7.3% 含有）を製造した（ジアシルグリセリルエーテル中の脂肪族炭化水素基およびアシル基の組成は、表 1 と同様であった）。

(2) 実験手順

SD ラット（日本チャールス・リバー）9 週齢を 7 日間検疫・馴化した後、ジアシルグリセリルエーテル含有組成物投与量を 1 群雌雄各 2 匹で 1 および 2g/kg 体重として、14 日間の反復投与毒性試験を行った。投与方法は胃ゾンデ強制経口投与で行い、投与終了翌日に麻酔下、腹部大動脈採血で屠殺、剖検した。

5 (3) 結果

ラットの状態、行動について、初日の投与後約 6 時間までは、全群とも動作が緩慢となり、荒呼吸が観察された。また、投与開始後 3 日間までは初日ほどではないものの、やや動作が緩慢に感じられた。しかし、その後は期間中摂食、摂水に際だった異常は観察されず、下痢なども観察されなかった。また、剖検の結果、臓器などに投与物の影響と考えられる異常は観察されなかった。

10 次に、本発明のジアシルグリセリルエーテルを含有する経口用皮膚損傷予防・治療剤の実施例を示す。

実施例 5

15 以下の原材料を用いて、従来技術において慣用的に用いられる方法にしたがい、本発明の経口用皮膚損傷予防・治療剤をソフトゼラチンカプセル剤として製剤した。

表2

ジアシルグリセリルエーテル	125mg
トリグリセリド	100mg
スクワレン	23mg
バラオキシ安息香酸エチル	2mg
計	250mg

実施例 6

20 以下の原材料を用いて、従来技術において慣用的に用いられる方法にしたがい、本発明の経口用皮膚損傷予防・治療剤を含有した蒲鉾を製造した。

表3

ジアシルグリセリルエーテル	2g
トリグリセリド	1.5g
スクワレン	0.1g
乳化剤	2.5g
すり身	100g
食塩	2.5g
澱粉	4.0g
グルタミン酸ナトリウム	1.0g
砂糖	1.5g
氷水	45g

実施例7

以下の原材料を用いて、従来技術において慣用的に用いられる方法にしたがい、  
 5 本発明の経口用皮膚損傷予防・治療剤を含有したスープを製造した。

表4

ジアシルグリセリルエーテル	2.5g
トリグリセリド	2g
スクワレン	0.5g
スイートコーン	250.0g
バター	30g
タマネギ	20g
小麦粉	15g
牛乳	200ml
食塩	1.5g
コショウ	0.1g
砂糖	1g
ニンニク	5mg
セロリ	5mg
ローレル	1mg
グルタミン酸ナトリウム	0.1g
イノシン酸ナトリウム	0.01g

実施例8

以下の原材料を用いて、従来技術において慣用的に用いられる方法にしたがい、  
 10 本発明の経口用皮膚損傷予防・治療剤を含有したレトルトカレーを製造した。

表5

ジアシルグリセリルエーテル	6g
トリグリセリド	5g
スクワレン	1g
ニンジン	100g
ジャガイモ	300g
タマネギ	200g
牛肉	300g
カレー粉	5g
小麦粉	30g
食塩	5g
コショウ	1g
砂糖	0.1g
グルタミン酸ナトリウム	1g

本明細書中で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願をそのまま参考として本明細書中にとり入れるものとする。

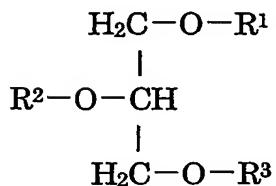
5

#### 産業上の利用の可能性

本発明に係るジアシルグリセリルエーテルを含有する経口用皮膚損傷予防・治療剤を経口的に服用することにより、紫外線による皺および／またはたるみの形成、皮膚癌の形成、またはしみおよび／またはそばかすの形成等の皮膚の損傷を、安全に予防・治療することができる。

## 請求の範囲

## 1. 式I:



5 (式I中、 $\text{R}^1$ は不飽和度0~2、炭素数12~24の脂肪族炭化水素基であり、 $\text{R}^2$ は不  
飽和度0~6、炭素数12~24のアシル基であり、 $\text{R}^3$ は不飽和度0~6、炭素数12~24  
のアシル基である。)  
10 で表されるジアシルグリセリルエーテルを有効成分として含有する経口用皮膚損傷  
予防・治療剤。

15 2. 皮膚の損傷が、皺および／またはたるみの形成、皮膚癌の形成、またはしみ  
および／またはそばかすの形成である、請求項1に記載の経口用皮膚損傷予防・治  
療剤。

3. 一日当たり10mg~5000mgの前記ジアシルグリセリルエーテルが摂取される  
ように製剤される、請求項1に記載の経口用皮膚損傷予防・治療剤。

20 4. 加工食品として用いる、請求項1に記載の経口用皮膚損傷予防・治療剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07662

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/23, 31/231, 31/232, A61P17/00, 17/16, 35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/23, 31/231, 31/232, A61P17/00, 17/16, 35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), Medline (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), JOIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Chem.abstr., Vol.87, No.9, 29 August, 1977 (29.08.77), (Columbus, OH, USA), page 478, column 2, the abstract No.67594m, YANISHLIEVA, N., "Autoxidation of alkoxylipids. II. Alkyldiacylglycerols and dialkylacylglycerols", Chem.Phys.Lipids., 1977, 18(2), 149-53, (Eng).	1-4
A	JP 2-11516 A (The Institute of Physical and Chemical Research), 16 January, 1990 (16.01.90), Full text (Family: none)	1-4
A	JP 7-82162 A (Pola Chemical Industries Inc.), 28 March, 1995 (28.03.95), Full text (Family: none)	1-4

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "B" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
25 July, 2003 (25.07.03)Date of mailing of the international search report  
05 August, 2003 (05.08.03)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C17 A61K31/23, 31/231, 31/232, A61P17/00, 17/16, 35/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C17 A61K31/23, 31/231, 31/232, A61P17/00, 17/16, 35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), Medline (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), JOIS

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Chem. abstr., Vol. 87, No. 9, 29 August 1977 (Columbus, OH, USA), page 478, column 2, the abstract No. 67594m, YANISHLIEVA, N.'Autoxidation of alkoxylipids. II. Alkyldiacylglycerols and dialkylacylglycerols,' Chem. Phys. Lipids, 1977, 18(2), 149-53 (Eng).	1-4
A	J P 2-11516 A (理化学研究所) 1990.01.16、全文 (ファミリーなし)	1-4

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 07. 03

国際調査報告の発送日

05.08.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

伊藤 幸司

4C 9450  


電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
A	J P 7-82162 A (ポーラ化成工業株式会社) 1995.03.28、 全文 (ファミリーなし)	1-4